

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10

Applicant's or agent's file reference 9858857-bz/rs	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/09842	International filing date (<i>day/month/year</i>) 11 December 1999 (11.12.99)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 19 December 1998 (19.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 7/06		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☒ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 June 2000 (14.06.00)	Date of completion of this report 12 January 2001 (12.01.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/09842

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-22, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-16, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/09842

II. Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed.
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

See annex

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box II.3.

The subject matter of the present application is fully supported by the disclosure of the priority documents. Consequently, document D1 (KRAFT E.A.: 'Definition of an unexpected ligand recognition motif for $\alpha_v\beta_6$ integrin' JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol. 274, No. 4, 22 January 1999 (1999-01-22), pages 1979-1985, MD, US), cited in the international search report, does not belong to the prior art under PCT Rule 64.1.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/09842

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	5-12, 15, 16	YES
	Claims	1-4, 13, 14	NO
Inventive step (IS)	Claims	5, 6, 8-12, 16	YES
	Claims	1-4, 7, 13-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D2: JACKSON E.A.: 'RGD-specific binding by foot-and-mouth disease viruses to the purified integrin $\alpha_v\beta_3$ in vitro' JOURNAL OF VIROLOGY, Vol. 71, No. 11, November 1997 (1997-11), pages 8357-8361, ICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY US

D3: LEHNER E.A.: 'Immunogenicity of synthetic peptides derived from the sequences of a streptococcus mutants cell surface antigen in nonhuman primates' JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Vol. 143, No. 18, 15 October 1989 (1989-10-15), pages 2699-2705, BALTIMORE US

D4: US-A-5 700 680 (NEWTON SUSAN ELIZABETH ET AL) 23 December 1997 (1997-12-23).

2. The present application describes peptidic inhibitors of the $\alpha_v\beta_6$ integrin receptor, which have as a common structural motif the sequence -Asp-Leu-Xaa-Xaa-Leu-, Xaa representing any amino acid radical.

3. D2 describes the specific binding of peptides containing RGD to $\alpha_v\beta_3$ integrin receptors. The

peptides 1-5 described in Table 1 on page 8360 fall under the subject matter of Claims 1 and 2, and peptides 1 and 5 fall under the subject matter of Claims 1, 2 and 4. The subject matter of these claims is therefore no longer novel (PCT Article 33(2)).

4. D3 describes the peptide 23 in Table 1 on page 2701, which falls under the subject matter of the present Claims 1 to 4. Consequently, said subject matter is no longer novel (PCT Article 33(2)).

However, this peptide is described only in terms of a study for determining the immunogenicity of peptides derived from a cell surface antigen of *Streptococcus mutants*.

5. D4 depicts, in Figure 4, a peptide and a plasmid that codes for said peptide, both falling under the subject matter of Claims 1, 2, 4, 13 and 14. These claims are therefore not novel (PCT Article 33(2)).

D4 does not, however, describe any inhibiting property of said peptide on the $\alpha_v\beta_6$ integrin receptor.

6. The subjects of Claims 7 and 14 and 15 cannot be considered inventive as such, nor in combination with the peptides known from D2, D3 and D4 (PCT Article 33(3)).

7. However, neither D2, D3 nor D4 suggests binding corresponding peptides to $\alpha_v\beta_6$ integrin receptors. Consequently, the subject matter of the claims, the novelty of which is not prejudiced by the

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/09842

aforementioned documents (5, 6, 8-12, 15 and 16),
can be considered novel and inventive in relation to
those documents (PCT Article 33(2) and (3)).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 17 JAN 2001 17

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9858857-bz/rs	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09842	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 19/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K7/06		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☒ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14/06/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 12.01.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter G. Willière Tel. Nr. +49 89 2399 8548 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09842

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-22 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-16 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

II. Priorität

1. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da folgende angeforderte Unterlagen nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist eingereicht wurden:
- ☐ Abschrift der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist.
 - ☐ Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist.
2. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig herausgestellt hat.

Für die Zwecke dieses Berichts gilt daher das obengenannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.

3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:
siehe Beiblatt

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	5-12,15,16
	Nein: Ansprüche	1-4,13,14
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	5,6,8-12,16
	Nein: Ansprüche	1-4,7,13-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	

- 2. Unterlagen und Erklärungen**
siehe Beiblatt

Zu Punkt II

Priorität

Der Gegenstand der vorliegende Anmeldung ist vollständig durch den Inhalt der Prioritätsunterlagen gestützt. Das im Internationalen Recherchenbericht zitierte Dokument D1: KRAFT E.A.: 'Definition of an unexpected ligand recognition motif for $\alpha_v\beta_6$ integrin' JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 274, Nr. 4, 22. Januar 1999 (1999-01-22), Seiten 1979-1985, MD US, gehört somit nicht zum Stand der Technik laut Regel 64.1 PCT.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35.2 hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D2: JACKSON E.A.: 'RGD-specific binding by foot-and-mouth disease viruses to the purified integrin $\alpha_{\text{v}}\beta_3$ in vitro' JOURNAL OF VIROLOGY., Bd. 71, Nr. 11, November 1997 (1997-11), Seiten 8357-8361, ICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY US

D3: LEHNER E.A.: 'Immunogenicity of synthetic peptides derived from the sequences of a streptococcus mutans cell surface antigen in nonhuman primates' JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Bd. 143, Nr. 8, 15. Oktober 1989 (1989-10-15), Seiten 2699-2705, BALTIMORE US

~~D4: US-A-5 700 680 (NEWTON-SUSAN-ELIZABETH ET AL). 23. Dezember 1997 (1997-12-23).~~

2. Die vorliegende Anmeldung beschreibt peptidische Inhibitoren des $\alpha_v\beta_6$ Integrin-Rezeptors, welche als gemeinsames Strukturmotiv die Sequenz -Asp-Leu-Xaa-Xaa-Leu- aufweisen, wobei Xaa einen beliebigen Aminosäurerest darstellen.
3. D2 beschreibt die spezifische Anbindung von RGD enthaltenden Peptiden an $\alpha_v\beta_3$ Integrin-Rezeptoren. Die in Table 1, Seite 8360 beschriebenen Peptide 1-5 fallen unter den Gegenstand der Ansprüche 1 und 2, sowie die Peptide 1 und 5 unter

den Gegenstand der Ansprüche 1, 2 und 4. Diese Anspruchsgegenstände sind somit nicht mehr neu (Artikel 33(2) PCT).

-
4. D3 beschreibt das Peptid 23 in der Tabelle 1 auf Seite 2701, welches unter den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1 bis 4 fällt. Somit ist dieser nicht mehr neu (Artikel 33(2) PCT).

Jedoch wird dieses Peptid lediglich in einer Studie zur Bestimmung der Immunogenität von Peptiden abgeleitet aus einem Zelloberflächenantigen von *Streptococcus mutants* beschrieben.

5. D4 beschreibt in Bild 4 ein Peptid, sowie ein dieses Peptid kodierende Plasmid, welche unter den Gegenstand der Ansprüche 1, 2, 4, 13 und 14 fallen. Diese Ansprüche sind somit nicht neu (Artikel 33(2) PCT).

D4 beschreibt jedoch keine inhibitorische Eigenschaft dieses Peptids auf den $\alpha_v\beta_6$ Integrin-Rezeptor.

6. Die Gegenstände der Ansprüche 7, sowie 14 und 15 können als solches, und im Zusammenhang mit den von der D2, der D3 und der D4 her bekannten Peptiden, nicht als erfinderisch angesehen werden (Artikel 33(3) PCT).

7. Jedoch legt weder die D2 noch die D3 und die D4 die Bindung entsprechender Peptide an $\alpha_v\beta_6$ Integrin-Rezeptoren nahe. Daher kann der Gegenstand der nicht von diesen Dokumenten neuheitsschädlich getroffenen Ansprüche (5, 6, 8-12, 15, 16) als neu und erfinderisch gegenüber denselben im Sinne von Artikel 33(2) und (3) PCT angesehen werden.